ROLUL POTENŢIALELOR EVOCATE AUDITIVE ÎN APRECIEREA EVOLUŢIEI PACIENŢILOR CU SCLEROZĂ MULTIPLĂ AFLAŢI SUB TRATAMENT IMUNOMODULATOR

D. Baltag[1], C.D. Popescu[1], L. Boiculese[2], B. Ignat[1], Iuliana Grigore[1], V. Huzum[1], Laura Matasaru[1], Mădălina Cosmulescu[1], Laura Alexa[1]
[1]Clinica Neurologie, Spitalul de Recuperare Iaşi
[2]Catedra de Informatică, UMF „Gr.T. Popa“, Iaşi

ABSTRACT

The record of the auditory, together with the visual and somestesic evoked potentials represented a useful non-invasive electrophysiological method of determining the diagnosis and supervising the evolution in the case of the patients with multiple sclerosis (MS). After two years of using the immunomodelating therapy, we wondered if the periodical record of the evoked potentials could point out the differences in efficiency among the used products. The intervals I-III and III-V were measured upon stimulating each ear for 2 admittances to the hospital in an interval of one year; the data were referred to a witness lot of 44 patients with MS that did not received immunomodelating treatment. The relatively small lots for each immunomodelating product and the great dispersion of the values of the studied parameters lead us to the t test (student).

The statistical analysis of the witness lot did not show an important increase of the intervals studied for one year of supervision. The study of the lot of patients treated with Copaxone (13 patients) did not point out important differences from the statistical point of view. In the case of the patients treated with Betaferon (33 patients) we could notice an improvement with statistical importance premises ($p = 0,084$) of the interval III-V on the left. In the case of the patients treated with Rebif (17 patients) there were statistical premises that confirmed the improvement for the interval I-III on the right ($p = 0,081$) and the aggravation for the interval III-V on the left.

Key words: Multiple sclerosis; immunomodelating treatment; auditory evoked potentials

I. INTRODUCERE

Potenţialul evocat auditiv (PEA) reflectă activitatea secvenţială a căilor auditive de la cohlee către talamus, traversând trunchiul cerebral, în primele 10 milisecunde ce succed unui stimul sonor.

Înregistrarea PEA alături de înregistrarea potenţialului evocat vizual (PEV) şi a potenţialului evocat somestezic (PES) constituie un mijloc electrofiziologic neinvaziv util în precizarea diagnosticului şi urmărirea evoluţiei la bolnavii cu scleroză multiplă (SM), pe lângă tabloul clinic, datele imagistice şi cele imunologice (1).

Potenţialul evocat auditiv explorează un traseu scurt cuprins între nervul acustic şi colicului inferiori evidenţiind uneori leziuni care sunt sub limita decelării imagistice. De cele mai multe ori un PEA anormal semnalează prezenţa unei leziuni nesuspectate clinic, ajutând la definirea procesului morbid.

Atunci când tabloul clinic este echivoc sau nesigur, modificări ale PEA sund dovezi obiective ale afectării cailor auditive la nivelul trunchiului cerebral (2).

Prin monitorizarea PEA anormale pot fi urmărite şi evaluate diferitele metode de tratament.

După 2 ani de utilizare a terapiei imunomodulatoare ne-am pus întrebarea dacă înregistrarea periodică a potenţialelor evocate poate evidenţia diferenţe de eficienţă între cele 3 preparate utilizate: Betaferon, Copaxone şi Rebif. Pentru a răspunde la această întrebare am apelat la analiza statistică a datelor.

Introducerea terapiei imunomodulatoare ne-a dovedit că scleroza multiplă poate fi oprită în evoluţie la majoritatea pacienţilor.

II. MATERIAL ŞI METODĂ

Înregistrarea PEA s-a făcut cu un aparat BIOSCRIPT BST 2000 până în anul 1999, iar din anul 2001 s-a lucrat cu un aparat MYTO produs de firma EBNeuro în anul 2000. Stimularea auditivă s-a realizat cu ajutorul unor click-uri transmise printr-o cască cu o frecvenţă de 11 Hz şi intensitatea cuprinsă între 70 şi 110 dB. S-a stimulat fiecare ureche în parte, urechea nestimulată fiind mascată de un zgomot alb. Electrozii de culegere au fost plasaţi pe lobulul urechii, iar electrodul de referinţă la nivelul vertexului (derivaţiile A1-Cz, A2-Cz). Înregistrarea s-a făcut pe o durată de 10 ms.

Am luat în studiu un lot de pacienţi cu SM pe parcursul a 2 internări diferite astfel încât la prima internare au fost 98 de pacienţi iar la cea de-a doua 65 de pacienţi. Întrucât analiza calitativă a parametrilor nu ne oferă informaţii despre semnificaţia modificărilor, am apelat la prelucrarea statistică a datelor, grupând bolnavii după tratamentul urmat, şi efectuând raportarea la un lot martor de 44 de pacienţi cu scleroză multiplă care nu au primit tratament imunomodulator. Loturile relativ mici pentru fiecare preparat imunomodulator şi dispersia mare a valorilor parametrilor studiaţi ne-au orientat către testul t (student). Am căutat semnificaţia statistică a perechilor de parametri pentru internarea 1 (mai 2004) şi internarea 2 (mai 2005), calculând valorile lui P.

În tabelele care urmează s-au folosit următoarele notaţii:

- UD – urechea dreaptă; US – urechea stângă
- UD 1 I-III = latenţa intervalului I-III pentru UD la prima internare
- UD 2 I-III = latenţa intervalului I-III pentru UD la internarea a doua
- UD 1 III-V = latenţa intervalului III-V pentru UD la prima internare
- UD 2 III-V = latenţa intervalului III-V pentru UD la internarea a doua
- US 1 I-III = latenţa intervalului I-III pentru US la prima internare
- US 2 I-III = latenţa intervalului I-III pentru US la internarea a doua
- US 1 III-V = latenţa intervalului III-V pentru US la prima internare
- US 2 III-V = latenţa intervalului III-V US la internarea a doua

Tabelul 1

Testul student aplicat lotului martor (înregistrări PEA)

Prelucrarea statistică PEA T-Test *Test fără tratament*		Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	UD1_I_III – UD2_I_III	-.02000	.40542	.06044	-.14180	.10180	-.331	44	.742
Pair 2	UD1_III_V – UD2_III_V	-.05111	.39290	.05857	-.16915	.06693	-.873	44	.388
Pair 3	US1_I_III – US2_I_III	.03556	.36191	.05395	-.07317	.14429	.659	44	.513
Pair 4	US1_III_V – US2_III_V	-.06889	.45518	.06785	-.20564	.06786	-1.015	44	.316

Tabelul 2

Testul student aplicat bolnavilor trataţi cu Betaferon (înregistrări PEA)

Prelucrarea statistică PEA T-Test *Test Betaferon*		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	UD1_I_III – UD2_I_III	.05765	.28777	.04935	-.04276	.15806	1.168	33	.251
Pair 2	UD1_III_V – UD2_III_V	-.01853	.36621	.06280	-.14631	.10925	-.295	33	.770
Pair 3	US1_I_III – US2_I_III	.03457	.27239	.04604	-.05900	.12814	.751	33	.458
Pair 4	US1_III_V – US2_III_V	.08457	.28132	.04755	-.01207	.18121	1.778	33	.084

Tabelul 3

Testul student aplicat bolnavilor trataţi cu Copaxone (înregistrări PEA)

Prelucrarea statistică PEA T-Test *Test Copaxone*		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	UD1_I_III – UD2_I_III	-.02615	.22530	.06249	-.16230	.10999	-.419	12	.683
Pair 2	UD1_III_V - UD2_III_V	.10538	.42333	.11741	-.15043	.36120	.898	12	.387
Pair 3	US1_I_III – US2_I_III	-.02923	.23361	.06479	-.17040	.11194	-.451	12	.660
Pair 4	US1_III_V – US2_III_V	-.09923	.75222	.20863	-.55380	.35533	-.476	12	.643

Tabelul 4

Testul student aplicat bolnavilor trataţi cu Rebif (înregistrări PEA)

Prelucrarea statistică PEA T-Test *Test Rebif*		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	UD1_I_III – UD2_I_III	.12353	.27301	.06622	-.01684	.26390	1.866	16	.081
Pair 2	UD1_III_V - UD2_III_V	-.09176	.28265	.06855	-.23709	.05356	-1.339	16	.199
Pair 3	US1_I_III – US2_I_III	-.06176	.29386	.07127	-.21285	.08932	-.867	16	.399
Pair 4	US1_III_V – US2_III_V	-.12471	.26712	.06479	-.26204	.01263	-1.925	16	.072

III. REZULTATE

Analiza statistică a latenţelor intervalelor I-III şi III-V bilateral nu a arătat o creştere semnificativă statistic pe durata unui an de urmărire ($0,316 < p < 0,742$). Negativitatea parametrilor din prima coloană (Mean) semnifică latenţe mai mari la a 2-a internare (agravare electrofiziologică).

Pozitivitatea parametrilor din prima coloană semnifică latenţe mai mici la a 2-a internare (ameliorare electrofiziologică).

Pozitivitatea parametrului din prima coloană pentru intervalul III-V stâng evidenţiază ameliorarea electrofiziologică. Valoarea lui $p = 0.084$ arată că această ameliorare are premise de semnificaţie statistică.

Pentru intervalul III-V drept pozitivitatea parametrului indică ameliorare electrofiziologică la a doua internare. Pentru celelalte intervale negativitatea exprimă creşteri de latenţe la a doua internare, deci agravare electrofiziologică. Ambele tipuri de modificări nu au însă semnificaţie statistică ($0,387 < p < 0,683$).

Pozitivitatea parametrului pentru intervalul I-III drept indică ameliorarea electrofiziologică; $p = 0,08$ evidenţiază premisă de semnificaţie statistică a acestei ameliorări. Invers, negativitatea parametrului pentru intervalul III-V stâng şi valoarea lui $p = 0,072$ susţin premisa de semnificaţie statistică a agravării pentru acest interval.

Din lotul mic de pacienţi trataţi cu Avonex nu s-au efectuat înregistrări PEA la toţi bolnavii, astfel că am renunţat la prelucrarea statistică a datelor.

IV. DISCUŢII

Pe traseul PEA se descriu 5 unde principale, notate cu cifrele romane I-V. Se admite că cele 5 unde principale au următorii generatori 3:

- Unda I este generată de nervul acustic în cohlee.
- Unda II este generată de nervul acustic între conductul auditiv intern şi trunchiul cerebral (potenţial „far field“).
- Unda III este generată de nucleul olivar pontin.
- Unda IV este generată de nucleii lemniscului lateral

Tabelul 5

Valori normale ale latenţelor undelor principale şi ale intervalelor PEA 4

Unda	I	III	V
Latenţa (ms)	1,11-1,87	3,18-4,04	4,87-6,03
Diferenţa dreapta-stânga	0,28	0,28	0,30
Interval	I-III	III-V	I-V
Durata interval	1,86-2,33	1,66-2,13	3,52-4,46
Diferenţa dreapta-stânga	0,30	0,30	0,32

- Unda V este generată de coliculul inferior (mezencefal).

Există mai multe tipuri de anomalii ale PEA 5:

- Amplitudini anormale ale undei V (absenţă sau amplitudine anormal de mică a undei V)
- Creşterea intervalului III-V, ± intervalul I-III
- Se consideră că generatorii undelor III şi V sunt complexul olivar şi respectiv coliculul inferior, majoritatea anomaliilor de conducere fiind astfel plasate între ele, aşa cum era de aşteptat, dat fiind că acesta este cel mai lung segment de substanţă albă al căii testate.

CONCLUZII

1. PEA permite evidenţierea leziunilor inexpresive clinic şi nedecelabile la examenul IRM.
2. Lungimea mică a căilor auditive în raport cu calea optică sau somestezică explică incidenţa mai scăzută a modificărilor PEA în scleroza multiplă.
3. Corelaţia netă dintre generatori şi unde permite ca PEA să precizeze cu exactitate sediul leziunii căii auditive la nivelul trunchiului cerebral.
4. Parametrii studiaţi au fost intervalul I-III (segmentul pontin) şi III-V (segmentul mezencefalic) bilateral şi diferenţa interauriculară a acestor intervale.
5. Analiza statistică a lotului martor nu a arătat o creştere semnificativă a intervalelor studiate pe durata unui an de urmărire.
6. Analiza lotului de bolnavi trataţi cu Copaxone (13 bolnavi) nu a evidenţiat diferenţe semnificative statistic (aspect electrofiziologic staţionar).

7. La bolnavii trataţi cu Betaferon (33 bolnavi) s-a constatat o ameliorare cu premise de semnificaţie statistică (p = 0,084) a intervalului III-V pe stânga.

8. La bolnavii trataţi cu Rebif (17 bolnavi) există premise statistice de afirmare a ameliorării pentru intervalul I-III pe dreapta (p = 0,081) şi de agravare pentru intervalul III-V pe stânga.

BIBLIOGRAFIE

1. **Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, Medaglini S, Rossi P, Martinelli V, Amadio S, Comi G** – Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 2006, 77, 1030-1035, 2006.
2. **Burkard Robert F, Don Manuel** – Eggermont Jos Auditory Evoked Potentials Basic Principles and Clinical Application Hardbound, 14: 274-88, 2006.
3. **Gutiérrez A, Somolinos A** – Preprocessing of Brain Stem Auditory Evoked Potentials for Diagnosing Multiple Sclerosis. *Computer Science and Technology*, 2-8; Medline, 2006.
4. **White AT, Petajan JH** – Physiological measures of therapeutic response to interferon beta-1a treatment in remitting-relapsing MS. *Clin Neurophysiol*, 115:2364-71, 2004.
5. **Haase CG, Tinnefeld M, Faustmann PM** – The influence of immunomodulation on psycho-neuroimmunological functions in benign multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation*, 11, 365-72, 2004.